

## Inmunología para el médico general

## Órganos linfoides

Gloria Bertha Vega Robledo<sup>1</sup><sup>1</sup> Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

En la respuesta inmune participan células y moléculas distribuidas por todo el organismo, tanto en la circulación como en los diversos tejidos del organismo. Sin embargo, grupos de células inmunocompetentes conforman tejidos especializados del sistema inmune, los que a su vez se integran como órganos linfoides.

Los **órganos linfoides** se dividen funcionalmente en dos tipos (cuadro 1):

- **Primarios o centrales.** Son aquéllos en los que los linfocitos se originan y maduran, a través del mecanismo de linfopoyesis (diariamente se generan aproximadamente  $10^9$  linfocitos) y/o la adquisición de las características que los capacitan a responder ante un antígeno extraño. En este sitio las células que actúan contra estructuras moleculares propias son eliminadas y sobreviven únicamente las que no lo hacen (tolerancia central).
- **Secundarios o periféricos.** Son estructuras especializadas en la recolección de antígenos de distintos compartimentos anatómicos. En ellos se lleva a cabo la activación de los linfocitos maduros, a través de la «*presentación*» o el contacto con el antígeno, lo que da inicio a la respuesta inmune específica, con la consiguiente proliferación clonal y la generación de células de memoria.

Recientemente se han denominado **órganos linfoides terciarios** a aquéllos desarrollados en adultos, en sitios de infección persistente o inflamación crónica. El desarrollo del resto de los órganos linfoides se restringe a la embriogénesis y a la etapa postnatal inmediata.

En el intestino además del apéndice y de las placas de Peyer se han detectado, en el segmento delgado, folículos linfoides aislados (ILF: del inglés Isolated Lymphoid Follicle) también señalados como tejido linfoide intestinal solitario (SILT) que puede desarrollarse en la vida adulta.

**Médula ósea**

En este órgano se generan las células troncales hematopoyéticas (*stem cells*) o células madre, origen de todas las células sanguíneas. En la vida fetal emergen inicialmente del saco embrionario y posteriormente del hígado y del bazo;

Cuadro 1. Órganos linfoides.

Primarios o centrales		Secundarios o periféricos	
Capsulados		No capsulados Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)	
Médula ósea	Ganglio linfático	Tejido intestinal	(GALT): placas de Peyer
Timo	Bazo	Tejido bronquial	(BALT)
		Tejido nasofaríngeo	(NALT): amígdalas
		Piel	(SALT)

al nacimiento, la médula ósea se convierte en el principal centro hematopoyético. Si la demanda de células es muy grande o hay daño medular, se perfilan como auxiliares en la hematopoyesis, el hígado y el bazo.

La médula ósea se encuentra en el interior del hueso como una estructura reticular inmersa entre grandes trabéculas, en cuyos espacios se encuentran adipocitos, fibroblastos del estroma y precursores de las células sanguíneas. En los procesos de crecimiento y diferenciación de las células progenitoras, participan una variedad de factores estimuladores, entre los que se encuentran las citocinas: IL-1, 3 (acción multilineal), 6,7 (línea linfoide), 11 (generación de plaquetas) y factores estimuladores de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, G-CSF).

Durante la diferenciación del linfocito B participan activamente las células del estroma con la liberación de citocinas y factores de crecimiento; en esta etapa, las células B que muestran autorreactividad son disminuidas por apoptosis, lo que sucede aproximadamente en 50%. Finalmente, el linfocito B maduro emerge de la médula y a través de la circulación, se dirige a los órganos linfoides secundarios para ejercer su función efectora.

El linfocito T que también se origina en la médula, sale de ella inmaduro (timocito). A continuación, el timocito guiado por señales quimioattractantes generadas por quimioquinas en el timo, ingresa a este órgano para completar su desarrollo y adquirir las características de madurez que lo facultan para responder a un antígeno.

## Timo

Es un órgano bilobulado, situado en la parte anterior del tórax. Cada lóbulo se divide por trabéculas de tejido conjuntivo en pequeños lóbulos constituidos por varias zonas. En la **corteza** se encuentran células epiteliales también llamadas *nodriza* (nurse) que interactúan con los timocitos proporcionándoles, al igual que los otros tres tipos de células epiteliales, hormonas tímicas (timosina, timopoyetina, factor tímico sérico) que les ayudan a madurar. Más profundamente, las células epiteliales forman una densa malla, que el timocito cruza para finalmente llegar a la **médula** en donde se encuentran corpúsculos de Hassall (los que recientemente han sido implicados en la formación de la célula CD4CD25), macrófagos, escasas células mioides secretoras de citocinas (IL:1, 3, 6, 7) y células dendríticas interdigitantes (ricas en MHC) con las que establece contacto e interactúa.

Se produce así, la selección positiva, lo que significa que después de haber sido sometidos a un escrutinio por diferentes células, sólo sobreviven aquellos timocitos que no son autorreactivos; se propicia el desarrollo de los linfocitos capacitados para reaccionar frente a moléculas extrañas y se induce la apoptosis de los que muestran afinidad por moléculas propias.

Finalmente, los linfocitos maduros con sus marcadores CD4 (Th- linfocito cooperador) o CD8 (Tc- linfocito citotóxico) salen del timo a través de las vénulas con endotelio columnar alto y entran al torrente sanguíneo en donde muchos de ellos se quedan (el 75% de los linfocitos circulantes son T), el resto se dirige a los órganos linfoides secundarios para ejercer el reconocimiento específico del antígeno correspondiente.

El timo desarrolla su máxima actividad durante los primeros años de vida, lo que se refleja en la producción de linfocitos que, en un individuo de 35 años de edad, corresponde al 20% de la generada en el neonato. Conforme avanza la edad, disminuye el número de linfocitos T vírgenes, por lo que la respuesta inmune celular en etapas avanzadas depende, principalmente, de los linfocitos T de memoria.

## Ganglio linfático

El ganglio forma parte del sistema linfático que filtra por zonas los antígenos procedentes del líquido intersticial y de la linfa. Los antígenos libres o las células portadoras de los antígenos pueden penetrar al ganglio por los ductos denominados **vasos linfáticos aferentes**, para establecer contacto con los linfocitos ubicados en él. Los linfocitos sanguíneos llegan al ganglio principalmente por vía hematogena a través de vénulas.

El ganglio está rodeado por una **cápsula** de tejido conectivo y estructurado por tres regiones. En la **corteza** predomi-

nan las células B y se localizan los agregados celulares denominados **folículos primarios**. En la **paracorteza** abundan los linfocitos T y las células dendríticas interdigitantes que dan soporte y poseen moléculas MHC II, por lo que actúan principalmente como presentadoras. En la **médula** del ganglio hay macrófagos, linfocitos T, B y numerosas células plasmáticas.

En el **folículo primario** abundan las células B, hay algunos linfocitos T y células dendríticas foliculares de soporte, cuyas prolongaciones circunscriben a los linfocitos. Si el antígeno penetra libremente puede ser captado directamente por el linfocito B o por el macrófago; por otra parte, si el antígeno es transportado por un fagocito, puede ser presentado al linfocito T o B. En ambos casos existe la posibilidad inmediata de que el linfocito B o T se active, lo que conlleva a un aumento en su tamaño (principalmente si se activa B y se transforma en célula plasmática) y a un incremento en la actividad del retículo endoplásmico generador de proteínas (anticuerpos, citocinas). Como consecuencia, debido a los cambios que conlleva la activación de los linfocitos éste se transforma en **folículo secundario** o **centro germinativo de Flemming**. Los centros germinales corresponden a zonas con células en intensa proliferación, que originan células efectoras y de memoria, localizándose en ellos linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, plasmáticas y algunos linfocitos T.

El aumento de tamaño de los folículos inducirá a su vez el crecimiento del ganglio, manifestación clínicamente detectable en individuos con procesos patológicos, principalmente de tipo infeccioso. En la enfermedad de Bruton existe una alteración genética (en tirosincinasa) que impide la formación del linfocito B, por lo tanto, no hay células plasmáticas, no se forman inmunoglobulinas y se genera una inmunodeficiencia humoral (agammaglobulinemia). Estos pacientes a pesar de tener infecciones de repetición, no muestran crecimiento ganglionar regional.

## Bazo

Es un órgano situado en el hipocondrio izquierdo con un peso aproximado de 150 g. Tiene dos tipos de tejidos, el que corresponde a la **pulpa blanca** está constituido por una arteriola central cubierta con una vaina de tejido linfoide periarteriolar, los linfocitos T se encuentran alrededor del vaso sanguíneo y las células B confluyen y forman *folículos primarios*. En el sitio de transición entre ambas zonas hay un gran número de macrófagos que presentan antígenos a los linfocitos y fagocitan células deterioradas, principalmente eritrocitos. La otra zona del bazo denominada **pulpa roja** está integrada por sinusoides vasculares que finalmente conectan con la vena esplénica, lo que permite la salida de la sangre que ingresa, constantemente, a través de la arteria.

El bazo filtra sangre de manera similar a como los ganglios filtran linfa, y este mecanismo es uno de los más efectivos para depurar al organismo de gérmenes que de alguna manera llegan a la circulación. Cada día la mitad del volumen sanguíneo corporal total pasa por este órgano y en él se lleva a cabo la fagocitosis, no sólo de antígenos sino también de células senescentes o dañadas.

### Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

Son agrupaciones linfoides no capsuladas situadas en áreas submucosas (cuadro 1). Las células de cada sitio tienen distintos fenotipos y características funcionales. La mayoría de los linfocitos intraepiteliales son T con predominio del tipo CD8; en humanos aproximadamente el 10% corresponde a linfocitos intraepiteliales  $T\gamma\delta$  caracterizados por su capacidad para responder directamente ante cualquier antígeno. Al igual que en el resto de los órganos descritos, hay tejido linfoide organizado en folículos primarios con abundantes linfocitos B y centros germinales o folículos secundarios. La inmunidad generada en estos sitios se enriquece con la actividad desplegada por la gran cantidad de anticuerpos (IgA), que se encuentran inmersos en las mucosas.

Entre los órganos linfoides secundarios, existen variaciones tanto en la estructura como en la forma de llegada de un antígeno, así al ganglio llega principalmente por la linfa, en el bazo por la sangre y en algunos tejidos asociados a mucosas a través de células. Sin embargo, el proceso desencadenado por la interacción antígenos-células linfoides, en los folículos primarios, descrito en la sección correspondiente al ganglio, se realiza de manera similar en los diferentes órganos secundarios.

Los linfocitos generados en la médula ósea y el timo recirculan por todo el organismo, a través de la sangre y la

linfa, para finalmente ingresar a los órganos linfáticos secundarios y establecer contacto con el antígeno correspondiente. Muchos linfocitos ya activados o de memoria, salen de los órganos linfoides y se ubican en el sitio de entrada del antígeno con el que interaccionaron o migran a sitios de inflamación e infección. Otros, principalmente los de tipo T permanecen en la circulación, adheridos a las paredes de los vasos sanguíneos o dispersos en los tejidos linfoides asociados a mucosas, en compañía de los B, que se localizan principalmente en los órganos linfoides. Esta distribución estratégica muestra la amplia cobertura del sistema linfoide, para establecer una óptima vigilancia y protección específica a través de todo el organismo.

### Referencias

1. Ferreira A, Afani S, Lanza B, Aguillón J, Sepúlveda C. Inmunología básica y clínica. Ed. Mediterráneo, Santiago, Chile, 2005.
2. Drayton D, Liao S, Mcunzer R, Ruddle N. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nature Immunology* 2006; 7: 344-353.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA, Saunders Elsevier, 2007.
4. Vondenhoff M, Kraal G, Mebius R. Lymphoid organogenesis in brief. *Eur J Immunol* 2007; 37 (Suppl 1): 46-52.
5. Rezzani R, Bonomini F, Rodella L. Histochemical and molecular overview of the thymus as site for T-cells development. *Prog Histochem Cytochem* 2008; 43: 73-120.
6. Schaw S, Cyster J. Finding a way out: lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nat Immunol* 2007; 8 (12): 1295-301.
7. Randall T, Carraher D, Rangel Moreno J. Development of secondary lymphoid organs. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 627-650.
8. Martin-Fontecha A, Lanzavecchia A, Sillusto F. Dendritic cell migration to peripheral lymph nodes. *Hand Exp Pharmacol* 2009; 188: 31-49.